Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen.
(Direktor: Prof. Dr. Erich Meyer.)

1926

Ueber das Vorkommen von Leberfunktionsstörungen im fieberlosen Stadium der exsudativen Pleuritis.

Zugleich ein Beitrag zur Verwertbarkeit der haemoklasischen Krise.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der hohen
Medizinischen Fakultät
der
Georg August-Universität zu Göttingen
vorgelegt von

Willi Wohlenberg
Medizinalpraktikant aus Gadenstedt.

Göttingen 1926.
Druck der Göttinger Handelsdruckerei.

Referent: Dr. Meyer-Bisch (Privatdozent)
Korreferent: Prof. Dr. Erich Meyer.

Bei der Beobachtung des klinischen Verlaufs akuter exsudativer Pleuritiden war es aufgefallen, daß fast regelmäßig eine teilweise sehr starke Urobilinausscheidung im Urin vorhanden war. Diese Urobilinurie bestand auch dann in gleicher Stärke fort, wenn die Temperatur zur Norm zurückgekehrt war und das Exsudat sich im Zustande allmählicher Resorption befand. Es lag daher die Annahme nahe, daß die vermehrte Urobilinausscheidung der Ausdruck einer Leberschädigung sei. Um Auskunft darüber zu erhalten, ob bei diesen Kranken aus der Urobilinurie in der Tat auch auf eine Störung anderer Funktionen der Leber geschlossen werden kann, wurden an mehreren derartigen Fällen Leberfunktionsprüfungen ausgeführt. Über deren Ergebnis soll im folgenden berichtet werden.

Methodik.

In den einzelnen Fällen wurde so vorgegangen, daß der Urin zunächst längere Zeit auf das Vorkommen von Urobilin und von reduzierenden Substanzen untersucht wurde. Es erwies sich hier eine länger dauernde Beobachtung als zwekmäßig, da die Urobilinausscheidung oft wechselte. Die pathognomonische Bedeutung der Urobilinurie für die Erkennung einer Leberschädigung steht fest; über die Bedeutung des Vorkommens reduzierender Substanzen im Urin sind von Ilse Warnstorff [1] ausführliche Untersuchungen in ihrer Dissertationsarbeit vorgenommen. — Von den in der Literatur angegebenen Methoden zur Prüfung der Lebertätigkeit wurden die Lävuloseprobe und die „Haemoklasische Krise“ (Widal) ausgewählt.

Bei der ersteren, die als eine brauchbare Leberfunktionsprüfung anerkannt ist, wurden nach der Bestimmung des

Blutzuckers im Nüchternzustande 100 g Lävulose in etwa 300 ccm Wasser per os gegeben und die Blutzuckerkurve in Abständen von 15, 60 und 120 Minuten beobachtet. An den beiden dem Versuchstage vorangehenden und folgenden Tagen wurde ebenfalls der Blutzucker bestimmt. Ferner wurde der Serumeiweiß- und -Kochsalzspiegel beobachtet. Der Urin wurde an dem Versuchstage meist in zwei Portionen getrennt aufgefangen und mit der Seliwanofschen Probe auf Lävulose untersucht. Blutkochsalz und -zucker wurden nach der Bangschen Mikromethode bestimmt.

Als zweite Methode wurde die von Widal als Leberfunktionsprüfung angegebene „Haemoklasische Krise" angewandt. Nach Ermittelung der Leukozytenzahl im nüchternen Zustande bekam der Patient 250 g Milch zu trinken. Darauf wurden die Leukozyten in Abständen von 15–20 Minuten 2 Stunden lang gezählt. Als positiv wird diese Probe im allgemeinen dann bezeichnet, wenn die beobachtete Leukopenie mindestens 20% des Ausgangswertes beträgt; die Leukozytenverminderung setzt sofort ein und ist meist schon nach $1-1^1/_2$ Stunden vorüber.

Der Wert der „Haemoklasischen Krise" als Leberfunktionsprüfung ist umstritten. Es wird in der Literatur immer wieder darauf hingewiesen, daß die Probe auch ohne eine bestehende Leberschädigung positiv sein kann. Zahlreiche Arbeiten wollen sogar jeglichen Zusammenhang mit der Leberfunktion leugnen. Deshalb wurde der Frage der Beurteilung der „Haemoklasischen Krise" ein besonderes Kapitel dieser Arbeit gewidmet. Es sei hier nur vorweg bemerkt, daß nach den Ergebnissen genauerer Untersuchungen zu diesem Thema die positive „Haemoklasische Krise", wenn sie nur im Einzelfall beobachtet wird, keine bindenden Rückschlüsse ermöglicht, daß aber ihr regelmäßiges Vorkommen bei einer größeren Anzahl von derselben Krankheit befallener Menschen doch bestimmte Folgerungen pathogenetischer Art zuläßt. Diese Annahme be-

ruht nicht nur auf Beobachtungen rein statistischer Art, sondern findet auch ihre theoretische Grundlage in der weiter unten begründeten Feststellung, daß ganz bestimmte Beziehungen zwischen enteral gegebenem Eiweiß und Leberfunktion bestehen.

Zur Beobachtung kamen 14 Fälle, welche zunächst einzeln mit den notwendigen kurzen Angaben aus der Krankengeschichte besprochen werden sollen.

Fall 1. R. H., 24 Jahre. Pleuritis exsudativa. Familienanamnese o. B. Patient selbst hat im Felde (1917) eine rechtsseitige Rippenfellentzündung durchgemacht, welche ohne Hinterlassung von Beschwerden abheilte. Seit dem 1. 9. 23 hat er wieder Stiche in der rechten Seite. Schlechtes Allgemeinbefinden. Temperatur 38–39°.

Es findet sich ein großes, bis zur 4. Rippe reichendes Exsudat im r. Pleuraraum. Leukozyten 8000. Leber nicht palpabel. Die Punktion der Pleurahöhle am 8. 9. 23 ergibt 300 ccm einer serösen klaren Flüssigkeit. Rivalta +, Kultur steril; Sediment Lymphozyten.

Die Urobilinausscheidung ist in diesem Falle hochgradig, so daß die Urobilinogenreaktion (Ehrlichs Aldehyd) und die mit dem Fichterschen Reagenz angestellte Urobilinprobe oft mit + + bezeichnet werden mußten. – Die Lävulosebelastung bietet nichts Pathologisches. Der Blutzucker steigt nur wenig an und ist nach 2 Stunden nicht mehr erhöht (0,10–0,11 %). Die „Haemoklasische Krise" ist positiv: Absinken der Leukozytenzahl um 36,8 % des Ausgangswertes [7600–4800]. Bei einer Wiederholung nach 4 Wochen, als die Erscheinungen vollkommen abgeklungen sind, ein Exsudat im Pleuraraum nicht mehr nachgewiesen werden konnte und im Urin nur noch eine geringe Urobilinausscheidung vorhanden ist, fällt auch diese Probe negativ aus.

Fall 2. B. W., 19 Jahre. Pleuritis exsudativa dextra. Patient war früher stets gesund. Seit 14 Tagen Mattigkeit, Stechen in der r. Seite, Nachtschweiße. Befund: Großes Exsudat im r. Pleuraraum mit allen typischen physikalischen Erscheinungen. Verdrängung des Herzens nach links. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2–3 Querfinger. Bei der Pleurapunktion am 19. 9. entleerten sich 1500 ccm einer klaren serösen Flüssigkeit. Rivalta + +. Sediment Lymphozyten. Kultur steril.

In diesem Falle war die Urobilinurie zwar nicht immer sehr stark, aber doch an manchen Tagen, wie z. B. am 24. 9. [bei 37°] deutlich pathologisch. — Die Lävulosebelastung ergab kein Abweichen von der Norm. [Vorwert: 0,10%, nach 1 Stunde 0,11%, nach 2 Stunden 0,09%]. — Die Widalsche Krise war am 28. 9. 23 [Temp. 36°] typisch positiv: Nach 75 Minuten Leukopenie von 34,8% [6900 bis 4500]. Auch hier war diese Probe am 21. 10. 23 — bei einer Wiederholung unter ähnlichen Bedingungen wie im Falle 1 — negativ.

Fall 3. A. O., 42 J. Pleuritis exsudativa dextra. Seit 3 Wochen Husten, Nachtschweiße und Schmerzen in der r. Seite, besonders beim tiefen Einatmen. Befund: Großes Exsudat im r. Pleuraraum. Probepunktion am 7. 9.: 40 ccm einer nicht haemorrhagischen, serösen Flüssigkeit. Rivalta +. Kultur steril. Sediment Lymphozyten. Geringe Verdrängung des Herzens. Leber nicht palpabel.

Die Untersuchung ergab eine wechselnde, manchmal starke Urobilinurie [z. B. 3. 9. 23 bei 37,2°]. Die Lävuloseprobe bietet auch hier nichts Pathologisches [0,08% - 0,09% - 0,09% - 0,10%]. Die Widalsche Probe ist positiv. Leukopenie von 20,4%, nach 75 Minuten.

Fall 4. Schl. W., 17 J. Der Patient war früher stets gesund. Seit 4 Wochen hat er Schmerzen in der r. Seite und Husten. Die Beschwerden nahmen allmählich ab. Seit 4 Tagen erneute Verschlimmerung, Nachtschweiße und Mattigkeit. Befund: Weiche, etwa erbsengroße Drüsen am Unterkieferrande beiderseits. Im r. Pleuraraum ein großes Exsudat. Die Punktion ergibt 700 ccm einer serösen Flüssigkeit. Rivalta +; Kultur steril, Sediment Lymphozyten.

Die Urobilinurie ist stark. Die Lävulosebelastung zeigt hier ein pathologisches Verhalten der Blutzuckerkurve: noch nach 2 Stunden erhöhter Blutzuckerwert: 0,134% gegenüber einem Vorwert von 0,117%. Im Urin ist in den ersten beiden Portionen des Versuchstages die Lävuloseprobe nach Seliwanof positiv. — Die „Haemoklasische Krise" ergibt eine typisch einsetzende Leukopenie von 37,0%, ist also positiv [9200—5800].

Fall 5. F. E., 19 J. Postpneumonische Pleuritis mit kleinem Exsudat. Im vergangenen Jahre hatte der Patient 3 mal Lungenentzündung. Am 20. 9. 23 erkrankte er plötzlich mit Schüttelfrost, hohem Fieber und Seitenstechen. Es entwickelt sich eine linksseitige lobäre Pneumonie, nach deren Abklingen ein kleines Exsudat im l. Pleuraraum entstand, das später wieder vollkommen resorbiert wurde. Lungen, Leber und Herz während der Funktionsprüfung o. B.

In diesem Falle konnte keine nennenswerte gesteigerte Urobilinurie beobachtet werden. Auch die Lävulosebelastung und die Widalsche Probe ergaben keinen pathologischen Befund: Der Blutzucker steigt nach 100 g Lävulose überhaupt nicht an, die Leukozyten bleiben nach 250 g Milch unverändert, nachdem zunächst eine rasch vorübergehende Vermehrung vorhanden war.

Fall 6. R. W., 59 J. Der Patient wird mit einer rechtsseitigen Unterlappenpneumonie und Pleuritis, an welcher er am 15. 11. 23 akut erkrankte, in die Klinik eingeliefert. Die Funktionsprüfung der Leber wurde nach Abklingen der Pneumonie bei Fortbestehen des Exsudats vorgenommen. Eine Probepunktion ergab kein Exsudat, bei der Röntgendurchleuchtung des Thorax fand sich jedoch eine Verschattung im r. Lungenfelde, welche mit größter Wahrscheinlichkeit durch ein interlobäres Exsudat hervorgerufen war. Sonstiger Befund o. B. Leber nicht vergrößert.

In diesem Falle besteht eine deutlich gesteigerte Urobilinausscheidung. — Die Lävulosebelastung zeigt ein pathologisches Verhalten. Der Blutzucker steigt von 0,124% auf einen recht hohen Wert nach einer Stunde an [0,179%] und ist auch nach 2 Stunden noch deutlich erhöht [0,152%]. Die Seliwanofsche Lävuloseprobe im Urin ist positiv. — Bei dem „Haemoklasischen Krise"-Versuch tritt eine Leukopenie von 22% auf, wobei allerdings eine geringe Leukozytenvermehrung 15 Minuten nach dem Milchgenuß nicht ganz typisch ist [10450—8150 nach 30 Min.].

Fall 7. S. K., 26 J. 1915/16 hatte der Pat. im Felde Lungen- und Rippenfellentzündung, welche ohne Hinterlassung von Beschwerden ausheilte. 1918 Grippe. Am 27. 12. 23 plötzlich mit Schüttelfrost, Mattigkeit, Kreuz- und Gliederschmerzen erkrankt. Temp. 39°.

Es findet sich ein großes seröses Exsudat im l. Pleuraraum. Die Punktion ergibt 220 ccm einer nicht haemorrhagischen Flüssigkeit, in der sich polymorphkernige Leukozyten und Phagozyten finden. Die Kultur ist steril, der Rivalta positiv.

Die Urobilinausscheidung ist hier an einigen Tagen sehr stark. — Die am 19. 1. 24 vorgenommene Lävulose-probe zeigt nichts Pathologisches. Der Blutzucker steigt von 0,09% auf 0,10%. — Bei der Widalschen Probe setzt nach dem Milchgenuß eine geringe Senkung der Leukozytenzahl ein, der dann schon in den nächsten 45 Minuten eine Vermehrung folgt, so daß man deshalb die Probe als negativ bezeichnen muß.

Fall 8. G. A. Keine ernsteren früheren Krankheiten. Seit etwa 14 Tagen hat die Pat. im Anschluß an eine Erkältung Schmerzen in der r. Seite. Abends tritt Fieber auf. Mattigkeit, Appetitlosigkeit, zuweilen Nachtschweiße.

Befund: Großes Exsudat im r. Pleuraraum. Die Punktion entleert 1800 ccm eines serösen Exsudats, in dem sich Lymphozyten finden; die Kultur ist steril, der Rivalta positiv.

Auch hier ist eine pathologische Urobilinausscheidung nachweisbar. — Die Lävulosebelastung zeigt einen abnormen Anstieg des Blutzuckers auf 0,172% nach 60 Minuten und eine deutliche Erhöhung noch nach 2 Stunden [0,163%]. Bemerkenswert ist, daß sich hier schon im nüchternen Zustand recht hohe Blutzuckerwerte [0,142% und 0,134%] finden. — Die Widalsche Probe ergibt eine leichte Leukozytensenkung um 11,4%, welche zwar typisch ist, jedoch nicht genügt, um die Probe positiv zu nennen.

Fall 9. G. L., 25 J. Keine ernsteren früheren Krankheiten. Am 24. 11. 23 plötzlich Stechen in der r. Seite mit Temperatursteigerung und Atemnot. Einlieferung in die Klinik am 5. 10. 23. Es finden sich z. Zt. der Leberfunktionsprüfung noch die Reste einer lobären Pneumonie (Bronchialatmen, klingende R. G.) Im Pleurarum ein großes Exsudat. Bei einer Punktion konnten 200 ccm abgelassen werden. Rivalta positiv, Sediment Leukozyten, Kultur steril. Die Leber ist unter dem Rippenbogen zu palpieren.

In diesem Falle besteht eine mäßig starke Urobilinurie. – Die Lävulosebelastung zeigt keinen sehr hohen Anstieg des Blutzuckers [0,085% vorher, 0,109% nach 60 Minuten]. Bemerkenswert ist jedoch, daß dieser erst 2 Stunden später am deutlichsten ist [0,116%]. – Die Widalsche Probe ist typisch positiv: Leukopenie von 29,8% bereits in der ersten halben Stunde (12100–8500].

Fall 10. K. W., 52 J. Linksseitige alte Pleuritis mit Schwartenbildung. Keine nennenswerten sonstigen Krankheiten. 1917 Pleuritis im Felde, die nach 8 Wochen sich von neuem verschlimmerte. Im Laufe der Zeit ist Schrumpfung eingetreten. Der Pat. konnte seinem Beruf nicht mehr nachgehen und sucht deshalb jetzt die Klinik auf.

Befund: Dämpfung der l. Seite mit Aufhebung des Atemgeräusches und Abschwächung des Stimmfremitus. Die l. Thoraxhälfte ist enger als die rechte (4 cm). Herz nach l. verzogen, sonst kein pathologischer Befund. Leber nicht palpabel. Röntgenologische Diagnose pleuritische Schwarte l. mit Schrumpfung.

Es bestand hier eine Urobilinurie mäßigen Grades. – Nach Zufuhr von 100 g Lävulose stieg der Blutzucker auf fast das Doppelte des Ausgangswertes an [0,077% - 0,149% nach 15 Minuten] und war auch noch nach 2 Stunden deutlich erhöht [0,115%]. Die Seliwanofsche Probe im Urin war positiv. – Der Widalsche Versuch ist negativ. Die Leukozyten ändern sich nicht wesentlich und schwanken um 6000 im cmm.

Fall 11. Cr. E., 21 J. Früher keine ernstlichen Krankheiten. Seit Weihnachten 1923 hat er – besonders bei tiefem Atem – Schmerzen in der r. Brustseite. Temp. 39°. Mattigkeit, kein Husten. Da die Beschwerden zeitweise geringer waren, versuchte er wiederholt zu arbeiten, mußte sich jedoch am 23. 1. 24 in die Klinik aufnehmen lassen.

Bei der Aufnahme findet sich ein großes, bis zur 4. Rippe reichendes Exsudat im r. Pleuraraum, welches auch röntgenologisch nachweisbar ist.

Die – wechselnde – Urobilinurie war an manchen Tagen sehr stark. – Die in diesem Stadium vorgenommene Lävulosebelastung ergibt ein pathologisches Verhalten. Der Blutzucker steigt von 0,094% auf 0,142% nach 60 Minuten

und ist noch nach 2 Stunden deutlich höher als der Ausgangswert [0,113%]. – Die „Haemoklasische Krise“ am 29. 1. ist negativ. Zunahme der Leukozyten von 5450 auf 7100.

Vom 23. 2. 24 ab ändert sich der Befund bei dem Kranken, es tritt ein neues Exsudat auch im l. Pleuraraum auf. Die jetzt am 26. 2. wiederholte „Haemoklasische Krise“ ist positiv; typisch einsetzende Leukopenie von 19,1% [8100–6250 nach 30 Minuten].

Fall 12. M. K., 19 J. Früher war der Pat. stets gesund. Seit Ende Januar Schmerzen in der l. Seite, besonders bei tiefem Atem und bei Anstrengungen. Mattigkeit, Appetitlosigkeit.

Befund: Großes Exsudat im l. Pleuraraum, Dämpfung von der 3. Rippe abwärts. Punktion am 20. 2. 550 ccm serösen Exsudats. Rivalta +, Sediment Lymphozyten, Kultur steril. Die Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger.

Die auch in diesem Falle bestehende Urobilinurie ist nicht immer stark, an einigen Tagen jedoch deutlich pathologisch. – Bei Lävulosebelastung zeigt der Blutzucker noch nach 5 Stunden eine Erhöhung gegenüber dem Nüchternwert. Er steigt von 0,100 auf 0,143% an und beträgt nach 2 Stunden 0,133%. – Die Widalsche Probe ist negativ.

Fall 13. K. A., 23 J. Früher war der Pat. stets gesund, im März 24 erkrankte er mit Stechen in der r. Seite. Kein Fieber. Mattigkeit.

Es befindet sich eine rechtsseitige Pleuraschwarte (schlechtere Verschieblichkeit, Reiben).

Die Urobilinurie ist auch hier wieder deutlich. – Die Lävuloseprobe ergibt ein normales Verhalten. Die Widalsche Probe ist positiv. Sofort einsetzende Leukopenie von 29,7% [6400–4500].

Fall 14. F. E, 27 J. Als Kind Lungenentzündung, mit 12 J. Tonsillektomie, mit 16 J. Diphtherie. Seit Mitte Dez. 24 hat er Schmerzen in der r. Seite, besonders bei Anstrengungen. Dabei besteht etwas Husten. Er arbeitete noch bis 3 Wochen vor seiner Aufnahme in die Klinik am 9. 2. 25. Eine Erkältung verschlimmerte damals den Zustand.

Es befindet sich ein Exsudat im r. Pleuraraum. Dämpfung von der 5. Rippe abwärts. Im Punktat ist der Rivalta positiv, die Kultur steril. Im Sediment Lymphozyten.

Auch hier ist eine deutliche Urobilinurie nachweisbar. Nach der Zufuhr von 100 g Lävulose steigt der Blutzucker von 0,091% auf 0,142% und ist noch nach 2 Stunden deutlich erhöht [0,123%]. Die „Haemoklasische Krise" ist unsicher; sie ist nicht typisch positiv, obwohl 30 Minuten nach dem Trinken der Milch die Leukozytenzahl um mehr als 20% geringer ist als der Ausgangswert. Sie wird wegen der auffallenden Schwankungen nicht unter die positiven Fälle gerechnet.

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung aller 14 untersuchten Fälle ist zunächst hervorzuheben, daß sich, abgesehen von Fall 5, stets eine deutliche, meist wechselnde, manchmal außerordentlich starke Urobilinurie [Fall 1, 4, 11] zeigte, welche bei längerer Beobachtung auch unter Berücksichtigung der neueren Arbeiten über physiologische Schwankungen der Urobilinurie als sicher pathologisch fast regelmäßig festgestellt werden konnte [Salén 12, Adler 1].

Ebenso wie diese Beobachtung sprechen auch die Ergebnisse der Lävuloseprobe und dabei insbesondere das Verhalten der Blutzuckerkurve für eine Leberschädigung. Die Probe auf das Auftreten alimentärer Lävulosurie wurde von Strauß im Jahre 1901 in die Klinik eingeführt. Strauß [14] fand, daß zwar auch bei Gesunden nach peroraler Zufuhr von 100 g Lävulose eine geringgradige Glykosurie gefunden werden kann, daß aber in einem viel größeren Prozentsatz bei Leberkranken ein Übertreten von Zucker in den Urin beobachtet wird. Seitdem man in den letzten Jahren gelernt hat, daß das Wichtigste bei dieser Probe nicht die auftretende Lävulosurie, sondern das Verhalten der Blutzuckerkurve ist, ist diese Methode zur Prüfung der Leberfunktion im Kohlehydratstoffwechsel wesent-

lich brauchbarer geworden. Die intermediären Stoffwechselvorgänge nach Lävulosebelastung sind vor allem von Isaac [6] studiert worden; seine Untersuchungen sind besonders dadurch wichtig, daß sie die überwiegende Rolle der Leber für die Verwendung der Lävulose dartun. Außer den Arbeiten von Isaac ergeben auch die Untersuchungen anderer Autoren übereinstimmend, daß beim Gesunden Lävulosezufuhr den Blutzucker viel weniger ansteigen läßt als die gleiche Menge Dextrose. Dieser leichte Anstieg ist meist nach einer, immer aber nach $1^1/_2$ bis 2 Stunden zur Norm zurückgekehrt [Isaac, Maclean und de Wesselow 8]. Im allgemeinen wird als Grenze des noch normalen Blutzuckeranstiegs die Erhöhung um $^1/_3$ des Ausgangswertes angenommen.

Die Betrachtung der Ergebnisse der bei Pleuritis exsudativa angestellten Lävulosebelastungen ergibt, daß sich 7 von den 14 zur Untersuchung gekommenen Fällen sicher pathologisch verhalten [Fall 4, 6, 8, 10, 11, 12, 14]. Im Falle 8 war der Blutzucker schon nüchtern erhöht [0,142 und 0,134]. Im Falle 6 tritt eine Erhöhung des Blutzuckers um 44% ein, im Falle 8 auf 172 mg %, im Falle 10 um 93,5 %, im Falle 11 um 50 %, im Falle 12 um 43 % und im Falle 14 um 56 %. In allen 7 Fällen ist der Blutzucker nach 2 Stunden noch nicht wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt.

Der Ausfall der „Haemoklasischen Krise" in den untersuchten Fällen war folgender: Unter den 14 Kranken mit exsudativer Pleuritis sind nur 4 [Fall 5, 7, 10, 12], welche als sicher negativ, also „normal" anzusehen sind. 7 [Fall 1, 2, 3, 4, 9, 11, 13] zeigen einen typisch positiven Ausfall der Probe: gleich nach der Milchzufuhr einsetzende Leukopenie von 20 bis 34% des Ausgangswertes. 3 Fälle sind fraglich [6 8, 18], weil hier die Leukozytenverminderung entweder nicht genügend ist oder nicht typisch einsetzt. — Daß im Falle 11 zunächst ein negatives Ergebnis, nach einer

akuten Verschlimmerung durch Auftreten eines Exsudats auch auf der anderen Seite jedoch ein positiver Ausfall der Widalschen Probe beobachtet wird, könnte auf die Verschlimmerung des Krankheitszustandes zurückzuführen sein.

Als Nebenbefunde, welche bei diesen Untersuchungen erhoben wurden, seien noch folgende erwähnt: In einer größeren Anzahl von Fällen fand sich eine Vermehrung des prozentualen Eiweißgehaltes im Blutserum [über 9%]. Sie dürfte als eine Eindickung aufzufassen sein. Es handelte sich stets um Fälle, bei denen die tuberkulöse Ätiologie des Leidens sicher stand. Dieses Verhalten entspricht den Befunden, welche Meyer-Bisch [9] und eine Reihe von Nachuntersuchern bei der Untersuchung des Wasserhaushalts Tuberkulöser erhoben haben.

Der ebenfalls von Meyer-Bisch [10] beschriebene Einfluß der Lävulose auf den Wassergehalt des Blutes im Sinne einer Eindickung war zwar in einigen Fällen zu beobachten, im allgemeinen jedoch nicht so deutlich. Die Ursache dieses auffälligen abweichenden Verhaltens der Pleuritisfälle von normalen und den meisten anderen Krankheitszuständen ist zunächst unklar; zum Teil ist diese Wirkung wohl dadurch verdeckt, daß eine Eindickung des Blutes bereits vorher vorhanden war.

Die Ursache der bestehenden Leberschädigung läßt sich nicht ohne weiteres mit Sicherheit angeben. Als auslösende Faktoren könnten einerseits die Toxine der Erreger und anderseits die aus dem Exsudat ständig resorbierten Eiweißkörper in Frage kommen. Daß parenteral in den Blutkreislauf gelangende Eiweißkörper solche schädigende Wirkungen auf die Leber ausüben können, geht daraus hervor, daß nach intramuskulärer Milchinjektion Urobilin, Reduktion und Glykuronsäure im Urin gefunden werden [Meyer-Bisch 11; die Beobachtungen wurden durch Ilse Warnstorff nachgeprüft und erweitert]. Der Weg, auf welchem diese Stoffe zu der Leberzelle gelangen, könnte der Blutweg sein. Bei

der Hochgradigkeit der bestehenden Schädigung ist jedoch zu vermuten, daß eine noch intensivere Wirkung als auf diesem Wege dadurch zustandekommt, daß sie auch auf den Lymphbahnen direkt in die Leber hineingelangen. Es bestehen ja beiderseits im Zwerchfell Stomata, durch welche die oberflächlichen Lymphgefäße der Leber mit denen des Thorax, also auch des Pleuraraumes in Verbindung stehen. Andererseits kommunizieren die oberflächlichen mit den tieferen Leberlymphgefäßen. Nun wird zwar normalerweise der Lymphstrom nur in der Richtung Abdomen-Thorax aszendierend fließen. Bei einem größeren Pleuraexsudat haben wir jedoch insofern andersartige physikalische Verhältnisse, als an Stelle des sonst im Thorax überall vorherrschenden negativen Drucks in dem Exsudat ein nach allen Richtungen wirkender positiver Flüssigkeitsdruck vorhanden ist. Da nun auch der Einfluß der Zwerchfellbewegungen auf den Lymphstrom vollkommen fehlt, so ist es leicht vorstellbar, daß dieser sich in umgekehrter Richtung bewegen muß und so die Eiweißstoffe aus dem Exsudat direkt in die Leber führt, wo sie dann die nachweisbaren Schädigungen verursachen.

2. Die „Haemoklasische Krise".

Wie schon in der Einleitung bemerkt, wurde in Anbetracht der wechselnden Anschauungen über den Wert und das Zustandekommen der „Haemoklasischen Krise" eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt, vor allem in dem Bestreben, auf Grund von eigenen Untersuchungen zu dieser Frage Stellung nehmen zu können.

Über die von Widal, Abrami und Joncovesco [67—73] im Jahre 1920 als eine einfache und zuverlässige Leberfunktionsprüfung angegebene „Haemoklasische Krise" ist in den letzten Jahren in allen Ländern eine ausgedehnte Literatur entstanden, welche bislang noch zu keiner Einigung über diese theoretisch bedeutsame und praktisch zunächst

nicht unwichtig erscheinende Probe geführt hat. Widal und seine Mitarbeiter fanden, daß nach Genuß von 200 g Milch normalerweise eine etwa 2 Stunden anhaltende Leukozytenvermehrung, eine „Verdauungsleukozytose", auftrat; bei Leberkranken beobachteten sie im Gegensatz dazu eine Leukopenie mit Umkehrung der Leukozytenformel, gleichzeitiger Blutdrucksenkung, Abnahme des refraktometrischen Index und einer Steigerung der Gerinnungsfähigkeit; den ganzen Symptomenkomplex faßten sie unter dem Namen „Haemoklasische Krise" zusammen. Widal bezeichnete seine Probe als eine sehr empfindliche Leberfunktionsprüfung. Er schrieb ihr sogar die Fähigkeit zu, Fälle von „latentem Hepatismus" manifest zu machen und glaubte, mit ihr eine sonst nicht erkennbare Leberschädigung z. B. bei vielen Infektionskrankheiten (Scharlach, Typhus, Paratyphus, Pneumonie, Tuberkulose), beim Alkoholismus, nach Salvasaninjektion und Chloroformnarkosen nachweisen zu können.

Bekanntlich bringt Widal den Ausfall der Probe in Zusammenhang mit der sog. proteopektischen Funktion der Leber, welche bei gewissen pathologischen Zuständen gestört sein soll. Widal versuchte diese Auffassung in Tierversuchen zu stützen. Wenn er bei einem Hund, der normalerweise nicht mit einer „Haemoklasischen Krise" reagierte, eine Ecksche Fistel anlegte, und somit die Leber so gut wie ausschaltete, so trat auf Eiweißzufuhr eine Leukopenie ein. Ebenso konnte er eine solche bei anderen Hunden durch intravenöse Injektion von 40 ccm Portalblut digerierender Tiere erzeugen.

Er glaubte, daß die eintretenden Veränderungen im Blut ganz analog denen beim anaphylaktischen Schok seien und fand auch bei solchen Zuständen positive Krisen. Er nahm an, daß es sich dabei um eine Änderung des kolloidalen Zustandes im Blutplasma handele; er nannte die „Haemoklasie" auch „Kolloidoklasie". In neuerer Zeit haben Adelsberger [16], Wiegmann und Schröder [66] eine Zu-

nahme der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten bei positiver Widalscher Reaktion beschrieben, was auch in diesem Sinne sprechen soll.

Daß auf diesem Gebiete so zahlreiche Arbeiten erschienen sind, ist aus zwei Gründen verständlich: Erstens konnte eine so einfache Leberfunktionsprüfung, wenn sie wirklich zuverlässig war, für die Klinik eine gewisse Bedeutung haben, zweitens aber führte die Erforschung der Faktoren, welche auf das Zustandekommen dieser Veränderungen überhaupt einen Einfluß haben, auf Gebiete stoffwechselphysiologischer Fragen, welche auch aus anderen Gründen Gegenstand von Untersuchungen geworden sind. Zu nennen ist hier die Leukozytenverteilung im Gefäßsystem, ihre Beziehungen zur Hautfunktion, der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf diese Vorgänge und die Frage ihrer Abhängigkeit von der Lebertätigkeit. Ferner bestehen Beziehungen zu anaphylaktischen Zuständen.

Die Befunde Widals wurden von einigen Autoren wie Retzlaff [57], Sömjén [62], Bauer [19], Nußbaum [56], Holzer und Schilling [39], Meyer-Estorf [33], Roth und Hétenyi [59], Wolf [74], Feinblatt [25], Braun [20], Levin [45], Aloing und Spassitsch [80] im wesentlichen bestätigt und mit der Einschränkung, daß auch gelegentlich ohne eine vorhandene Leberschädigung eine positive Probe vorkommen kann und eine Leukopenie nicht in jedem Falle einer Leberkrankheit regelmäßig gefunden wird, wurde die „Haemoklasische Krise“ als leberspezifisch anerkannt. Andere Autoren wie Shipers und de Lange [60], Stahl [64], Mauriac [47], Luiji und Lusigniani [46], Freudenthal [28], Sondén [63] und Lauda und Schmid [44] sprachen ihr jeglichen Wert ab und fanden keinen Zusammenhang mit Störungen der Leberfunktion. Wieder andere wie z. B. Rösler [58], hielten sie zwar nicht für zuverlässig, leugneten jedoch gewisse Beziehungen zwischen dem Ausfall der Probe und der Lebertätigkeit nicht.

Vollkommen ablehnend verhält sich Glaser, welcher mit seinen Mitarbeitern in zahlreichen Arbeiten [14–20, 24] zu beweisen sucht, daß die Leukozytenveränderungen im strömenden Blut lediglich von dem Funktionszustand des vegetativen Nervensystems abhängig sind. Glaser begründet seine Ansicht damit, daß nach seinen Untersuchungsergebnissen eine entsprechende Beeinflussung durch sympathisch und parasympathisch wirkende Mittel möglich ist: Adrenalin und Atropin verhindern die Leukopenie, Pilokarpin vermag eine negative Probe in eine positive umzuwandeln. Adrenalin allein macht eine Leukozytose, Pilokarpin eine Leukopenie. Es ist nach Glaser eine „alimentäre Leukozytose" durch „Sympathicotonie" und eine „digestive Leukopenie" durch „Vagotonie" bedingt. Dieses Verhalten ist nach dem genannten Autor so gesetzmäßig, daß er auf diese Weise den Tonuszustand des vegetativen Nervensystems erkennen zu können glaubt. Die Veränderungen der Leukozytenzahlen kommen nach seiner Ansicht folgendermaßen zustande: Bei jeder normalen Verdauung setzt eine Dilatation der Splanchnikusgefäße ein. Gleichzeitig kontrahieren sich die Gefäße in der Peripherie und bedingen hier eine Ansammlung der Leukozyten = Verdauungsleukozytose. Ist jedoch ein pathologisch gesteigerter Tonus des Vagus vorhanden, so kommt dadurch eine Dilatation der peripheren Gefäße zustande, welche eine Leukozytenverminderung zur Folge hat = digestive Leukopenie. Es handelt sich nach Glaser also hier nicht um eine Beeinflussung der Leukozyten durch Peptone, sondern um eine durch einen „abdominellen Vagusreflex" hervorgerufene „Verteilungsleukopenie". Eine Stütze für diese Ansicht findet er darin, daß sich nach seinen Beobachtungen die Erythrozyten und Leukozyten gleichsinnig verändern, daß die Schwankungen der letzteren im Kapillar- und Venenblut der Peripherie nicht immer parallel gehen, daß eine Leukopenie auch durch „psychische Mahlzeiten" nach Pawlow hervorgerufen werden

kann und daß endlich schon im nüchternen Zustande Spontanschwankungen der Leukozyten vorkommen können, welche durch das Tonusspiel des vegetativen Nervensystems bedingt sein sollen; diese letzte Angabe wurde von Dahl bestätigt. Somit ist nach Ansicht dieser Autoren eine positive „Haemoklasische Krise" von der Leberfunktion vollkommen unabhängig und nur durch Vagotonie bedingt.

Die hier angeführten Arbeiten sind immerhin so bedeutsam, daß sie eine genaue Nachprüfung verdienen. Eine weitere Ausdehnung erfuhr die Frage dadurch, daß sich noch Beziehungen zur Hautfunktion ergaben. E. F. Müller [49–54] fand, daß eine intrakutane Injektion von 0,1 g Aolan blitzartig eine starke Leukopenie zur Folge hat, welche zusammen mit der Senkung des Blutdrucks und des refraktometrischen Index vollkommen dem Bilde der „Haemoklasischen Krise" gleicht. Die Schnelligkeit des Eintritts dieser Reaktion und die Tatsachen, daß sie nicht durch die subkutane Einführung noch größerer Dosen von Aolan, wohl aber durch intrakutane Injektion physiologischer Kochsalzlösung auszulösen sind, sprechen dafür, daß sie nicht durch den Eintritt der Injektionsstoffe in die Blutbahn hervorgerufen wird, sondern daß es sich hier um reflexartige Vorgänge handelt. Aus der Möglichkeit, die Leukozytenverschiebungen durch sympatische und parasympatische Gifte in derselben Weise zu beeinflussen, wie es oben bei den Glaserschen Versuchen beschrieben ist und aus der Wirkung von Pilokarpin und Adrenalin auf das weiße Blutbild zog E. F. Müller den Schluß, daß hier ein auf den Bahnen des parasympathischen Nervensystems verlaufender Reflex zu einer Dilatation der abdominellen Gefäße des Splanchnikusgebietes führe. Daraus resultiere dort eine Leukozytenansammlung, welche das Bild einer Leukozytenverminderung in der Peripherie bewirke. Müller glaubt somit die Ansicht Glasers, daß bei der Versuchsanordnung der „Haemoklasischen Krise" eine ähnliche „abdominelle

Reflexwirkung“ infolge Überwiegens des Vagustonus eine periphere Leukopenie bewirke, auch indirekt gestützt zu haben.

Somit scheinen die Ansichten dieser beiden Autoren übereinzustimmen. Hoff und Sievers (37, 38) weisen jedoch darauf hin, daß dies nur scheinbar der Fall ist. So beständen bei ihnen über die Wirkung der Gefäßweite auf die Leukozytenzahl direkt entgegengesetzte Vorstellungen: Müller nehme bei Gefäßerweiterung, Glaser bei -verengerung eine Leukozytenansammlung an. Bei genauer Durchsicht der in Frage kommenden Arbeiten ergeben sich außer diesen von den genannten Autoren aufgedeckten Widersprüchen noch weitere. Glaser betrachtet es als eine feststehende Tatsache, daß bei jeder normalen Verdauung eine Dilatation der Splanchnikusgefäße statthat, Müller nimmt sie nur bei erhöhtem Vagustonus an. Glaser findet, daß sich die Leukozytenzahlen im Kapillar- und Venenblut nicht gleichsinnig ändern, weshalb er die Hauptbedeutung für den Ausfall der Probe dem Verhalten der peripheren Gefäße zuweist, E. F. Müller beobachtet stets übereinstimmende Werte in allen peripheren Stromgebieten. Nach Glaser ändert sich im Gegensatz zu Müller das prozentuale weiße Blutbild bei dem Eintritt der Leukopenie nicht. Trotz dieser Widersprüche kommen jedoch die beiden Autoren zu einer ähnlichen Auffassung über das Wesen der „Haemoklasischen Krise“. Ihnen schlossen sich Framm (26), Simon (61) und Eisenstädt (23) an.

Man wird die von Glaser und Müller gefundenen Tatsachen nicht übersehen dürfen, und es steht wohl außer Zweifel, daß das vegetative Nervensystem einen hervorragenden Einfluß auf die in Frage stehenden Vorgänge besitzt. Man wird jedoch auch den Einwänden von Hoff und Sievers Beachtung schenken müssen, welche der Meinung sind, daß Glaser seine Beobachtungen allzu eng unter den Gesichtswinkel Vagotonie-Sympathicotonie stellt und damit

den tatsächlich gegebenen Verhältnissen Gewalt antut. So wird eine Leukopenie nach diesen Autoren nicht durch einfache Gefäßerweiterung bewirkt, wie sie z. B. bei aktiver und passiver Hyperaemie (Amylnitrit, Biersche Stauung, Vasodilatation nach vorhergegangener Blutleere) in viel stärkerem Maße als bei der „Haemoklasischen Krise" überhaupt möglich, vorhanden ist. Die Schwankungen der Leukozytenzahlen, welche bei derartigen Versuchen beobachtet wurden, verliefen nie gleichsinnig, weder trat gesetzmäßig eine Leukozytose noch eine Leukopenie ein. Ferner ist nach den genannten Autoren das qualitative Blutbild bei der Adrenalinleukozytose und bei der Pilokarpinleukopenie andersartig als bei der „Haemoklasischen Krise". Ferner wiesen sie darauf hin, daß es eine so scharfe Trennung zweier Zustände „Vagotonie" und „Sympathicotonie", wie sie zwar von Eppinger und Hess angenommen wurde, nach neueren Arbeiten nicht gibt (Frank [27], Ashner [17], Grober [36]). Es sei auch noch nicht sicher erwiesen, ob hier ständig und in allen Endpunkten der Systeme ein Tonus besteht. Manches spreche sogar dafür, daß dem nicht so ist (siehe die erwähnten Arbeiten).

In einer neueren Arbeit begründen Vollmer, Schmitz und Serebrijski [65] ihre Ansicht, daß die Leukozytenverminderung sowohl bei Intrakutaninjektion als auch bei der „Haemoklasischen Krise" von der Tätigkeit der Lebersperre (Mautner und Pick) abhängig sei, wie es schon von Cori und Mautner [21] in einer früheren Arbeit angenommen wurde. Die Leukozyten sollen sich vor den kontrahierten Lebervenen anstauen, wodurch dann wieder eine Leukopenie in der Peripherie entstünde. Sie führen zum Beweis für ihre Ansicht folgendes an: Bei Meerschweinchen und Kaninchen, bei denen eine Lebersperre nicht vorhanden ist, konnten sie mit intrakutanen Reizen nie eine Leukopenie erzielen; die Pharmaka, welche in E. F. Müllers Versuchen die Leukozytenzahlen beeinflußten, wirken auf dem Wege

über Sympathicus und Parasympathicus auf die Lebersperre. Koffein und Diuretin, welche Stoffe die Lebersperre — nicht auf dem Wege des vegetativen Nervensystems — offenhalten, verhindern den Leukozytensturz und endlich sei von E. F. Müller eine Ansammlung der Leukozyten in der Leber im Tierversuch direkt nachgewiesen.

Aus den angeführten Arbeiten ergibt sich, daß das vegetative Nervensystem einen Einfluß auf die Leukozytenzahlen bei der alimentären Milchbelastung hat. Es ist jedoch zu betonen, daß mit dieser Feststellung noch nicht bewiesen ist, daß der Ausfall der Widalschen Probe von der Leberfunktion vollkommen unabhängig ist. Es besteht immer noch die Möglichkeit, daß beide, Leberfunktion und vegetatives Nervensystem, in einem gewissen Zusammenhange stehen. So hat denn auch Glaser in einer seiner ersten Arbeiten ein Bindeglied in der Retention gallensaurer Salze bei Leberkrankheiten gesehen. Diese haben ja eine vagustonussteigernde Wirkung, welche z. B. in der Pulsverlangsamung beim Ikterus zum Ausdruck kommt. Hiervon erwähnt er allerdings später nichts mehr.

Über das Wesen der „Haemoklasischen Krise" gibt es also drei verschiedene Anschauungen:

1. Sie ist die Folge einer gestörten proteopektischen Funktion (Widal).

2. Sie ist allein von dem Tonuszustand des vegetativen Nervensystems ashängig und hat mit der Leberfunktion nichts zu tun. Ein Wechseln zwischen Leukopenie, Leukozytose und Stehenbleiben der Leukozytenzahlen ist auch beim Gesunden die Regel (Glaser, E. F. Müller).

3. Sie wird durch die Tätigkeit der Lebersperre beeinflußt (Cori und Mautner; Vollmer, Schmitz und Serebrijski).

Bei der Divergenz der bestehenden Anschauungen ist es ohne weiteres begreiflich, daß eine kritische Stellungnahme zur Frage der klinischen Brauchbarkeit der „Haemo-

klasischen Krise“ lediglich auf Grund der Literatur kaum möglich ist. Dies erscheint jedoch nicht nur aus klinischen Gründen erwünscht, sondern auch im Hinblick auf die theoretische Bedeutung der Fragen, die im Anschluß an das Studium des genannten Problems angeschnitten worden sind. Es wurden daher eine Reihe von eigenen Untersuchungen angestellt, über die im folgenden kurz berichtet werden soll.

In den Versuchen wurden außer der Leukozytenzahl auch der Serumeiweißgehalt und die Erythrozyten beobachtet. Im Urin wurde aus bestimmten später zu besprechenden Gründen auf das Vorhandensein von Urobilin und reduzierenden Substanzen geachtet. Außerdem wurde die Azidität mittels der Michaelis'schen Indikatorenreihe bestimmt, um zu sehen, ob irgend eine Parallele zwischen Säurebasengleichgewicht und den Leukozytenveränderungen der „Haemoklasischen Krise“ besteht. Bei den Untersuchungen wurde von der Blutdruckmessung abgesehen, da die Inkonstanz dieses Symptoms durch zahlreiche Autoren feststeht; aber auch das Verhalten des Refraktometerwertes erwies sich als regellos, so daß also als einziges zuverlässiges Symptom die Leukozytenverminderung übrig bleibt, eine Beobachtung, die ja auch schon von Widal selbst in seinen letzten Arbeiten angegeben ist. Mit Einschluß der im ersten Teil erwähnten exsudativen Pleuritiden kamen insgesamt 30 Fälle zur Beobachtung, bei denen 37 Versuche angestellt wurden; hierunter waren 13 ohne Lebererkrankung.

Betrachten wir die Ergebnisse der einzelnen Versuche, so ist zunächst hervorzuheben, daß bei Lebererkrankungen durchaus nicht immer eine positive Widal'sche Probe gefunden wird, wie es ja auch aus der Literatur bekannt ist. Unter den Fällen ohne nachweisbare Lebererkrankung reagierten 6 positiv. Für die Erklärung dieser Erscheinung ist es aber von Bedeutung, daß in diesen Fällen eine das normale Maß übersteigende Urobilinurie vorhanden war. Um eigentliche Normalfälle hat es sich also nicht gehandelt.

Diese Beobachtung, die durchaus nicht vereinzelt dasteht, mahnt zur Vorsicht gegenüber von Berichten über positiven Ausfall der Widal'schen Probe bei angeblich klinisch Gesunden. Daß im allgemeinen die Ausschließung einer Lebererkrankung berechtigt war, braucht man deshalb noch nicht anzuzweifeln. Wir wissen aber durch die Untersuchung von I. Warnstorff, daß vorübergehende Leberfunktionsstörungen schon durch leichte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktus hervorgerufen werden und daß man dieselben an dem Auftreten der Urobilinurie und reduzierenden Substanzen erkennen kann. Im gleichen Sinne sind die Mitteilungen von Junkersdorf [40] von Bedeutung, da auch er dem Darm einen Einfluß auf das Zustandekommen von Leberschädigungen zuweist. Eine besondere Rolle kommt nach ihm hierbei der Darmfermenttätigkeit und damit einer Schädigung der Eiweißverdauung zu. Unter diesem Gesichtspunkt spricht der positive Ausfall der „Haemoklasischen Krise" bei den sog. 6 Normalfällen mit schon spontan vorhandener Urobilinurie im Prinzip nicht gegen die Auffassung von Widal. Es ist auch leicht vorstellbar, daß unter solchen Bedingungen eine abnorme Steigerung der Urobilinurie durch den Milchgenuß eintreten kann, wie wir sie in diesen Fällen beobachtet haben. Die Urobilinurie wurde in den letzten Fällen auch quantitativ nach der Methode von Adler und Tützer [2] bestimmt; hierbei trat z. B. im Fall 28 nach dem Milchgenuß eine Steigerung um das 15fache des Ausgangswertes ein. Auch bei den mit der gewöhnlichen Methodik (Ehrlichs und Fischlers Reagenz) untersuchten Fällen ging die Intensität der beobachteten Fluoreszenz über das Maß dessen hinaus, was noch als physiologisch betrachtet werden kann. In dieser Tatsache liegt aber auch eine Einschränkung der praktischen Verwertbarkeit der Widal'schen Probe begründet. Denn es ist klar, daß eine Probe, die auf so leichte Schädigungen reagiert, für den klinischen Gebrauch zu empfindlich ist. Auf der anderen Seite wurde

aber gegen die Widal'sche Probe angeführt, daß sie zu wenig empfindlich sei, da sie in Fällen klinisch manifester Lebererkrankung mitunter negativ ausfallen kann. Gewisse Anhaltspunkte für das Zustandekommen dieser Erscheinung, deren tatsächliches Vorkommen feststeht, ergaben sich aus der Beschäftigung mit den Beziehungen zwischen Vagusbeeinflussung und Milchwirkung.

Mit Rücksicht auf die schon oben erwähnten Untersuchungen anderer Autoren über die Beeinflussung der „Haemoklasischen Krise" durch Einwirkung auf das vegetative Nervensystem wurden in eigenen Versuchen die Beziehungen von Atropin zum Ausfall der „Haemoklasischen Krise" untersucht. Es gelang dabei in zwei Fällen [26, 29], durch Atropininjektion eine positive Probe in eine negative umzuwandeln. Danach kann also bestätigt werden, daß durch Vaguslähmung das Auftreten einer „Haemoklasischen Krise" unmöglich gemacht wird. Gewisse stoffwechselphysiologische Einflüsse, die sowohl nach einer Atropininjektion als auch nach peroraler Verabreichung von Milch auftreten, lassen nun die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß unter bestimmten Umständen, die heute noch nicht übersehbar sind, die Verabfolgung von Milch den Tonus des Vagus herabsetzt und dadurch das Eintreten einer Leukopenie verhindert. Diese gemeinsame Eigenschaft beruht darin, daß eine Atropininjektion in derselben Weise wie perorale Milchverabreichung eine vermehrte Ausscheidung von OH-Ionen durch den Urin verursacht. Über die erstere Beobachtung ist von uns in der Literatur noch nichts gefunden worden, auch der Verlauf der OH-Ionen-Konzentrationen bei der „Haemoklasischen Krise" ist noch nicht untersucht; dagegen ist der alkalisierende Einfluß der Milch bekannt. Diese letztere Wirkung war auch in allen unseren Versuchen deutlich.

Die Wirkung des Atropins auf die Wasserstoffzahl wurde zum ersten Mal in Fall 33 gefunden. In diesem

Versuche sollte festgestellt werden, ob die Leukozytenzahl des Blutes durch Vaguslähmung beeinflußbar ist. Während sich in dieser Hinsicht keine nennenswerten Änderungen zeigten, war es überraschend, daß der Urin schon eine halbe Stunde nach der Atropininjektion alkalisch wurde und nach $1^1/_2$ Stunden den außerordentlich hohen Wert von $8 \cdot 2$ erreicht hatte. Diese Beobachtung ließ sich in vier weiteren Versuchen (35 – 38) bestätigen. Es handelte sich in 3 Fällen um gesunde Versuchspersonen (Studenten), in einem Fall um einen „Magenkranken" mit normalen Säurewerten, bei dem jedoch kein Anhalt für eine organische Affektion gewonnen werden konnte. Die Kostform der vorhergehenden Tage, die ja auf das Verhalten der Harnazidität einen großen Einfluß hat, war eine gemischte, nicht eiweißarme Nahrung. Bei dieser Nahrungsform treten zwar im Nüchternzustande Schwankungen der Urinwasserstoffzahlen auf (Emil Meyer). Da diese jedoch nur etwa 1,0 betragen, so stören sie unsere Ergebnisse nicht. An dem Versuchstage blieben die zu Untersuchenden nüchtern und hielten liegend strenge körperliche Ruhe ein. Es wurde zunächst in Vorportionen, deren Zahl je nach den Umständen wechselte, die Azidität bestimmt. Dann wurde der Urin nach subkutaner Injektion von 1 mg Atropin in $^1/_2$-1-stündigen Portionen gesammelt und die Wasserstoffzahl mit den Michaelis'schen Indikatoren ermittelt. Flüssigkeit wurde während der Versuchszeit gar nicht oder nur in geringen Mengen gegeben (1 – 2 Trinkgläser). Im Blut wurde die Wirkung des Atropins auf den Haemoglobingehalt und den Refraktometerwert beobachtet.

Die vermehrte Ausscheidung von OH-Ionen nach Atropin setzt sofort ein; eine Steigerung des pH von 5,0 auf 7,0 schon nach einer halben Stunde ist z. B. im Fall 33 beobachtet worden. Als besonders typisch seien die Tabellen zweier Fälle (33 und 35) hier aufgeführt:

Fall 33		Fall 35	
Zeit	pH	Zeit	pH
6,30	5,1	6 – 9,30	5,4
6,30 – 7	5,2	– 9,40	1 mg Atropin
6,30 – 7,30	4,8	– 10,15	7,3
– 8	4,7	– 11,15	8,3
– 8,30	4,7	– 12	7,9
– 9	5,0	– 12,50	7,6
– 8,50	1 mg Atropin		
– 9,30	7,0		
– 10	7,8		
– 10,30	8,2		
– 11	8,2		
– 11,30			

Nur im Fall 38 tritt die alkalisierende Wirkung langsam ein. Auffallend sind die hohen Werte, die der Wasserstoffexponent des Urins nach Atropin erreicht, so z. B. im Fall 33 und 36 über 8,0.

Daß diese OH-Jonen-Steigerung als Folge der Atropininjektion aufzufassen ist und nicht eine „spontane Alkaliurie" darstellt, wie sie z. B. von Endres [76] beschrieben worden ist, ist wegen der Höhe des Ausschlags schon wahrscheinlich. Ein Kontrollversuch zeigt dies aber in durchaus eindeutiger Weise:

Es wurden bei einem Gesunden an verschiedenen Tagen die Schwankungen der Wasserstoffzahl unter gleichen Bedingungen einmal mit und einmal ohne Atropin beobachtet. Ein Vergleich der an den beiden Tagen gefundenen Zahlen ergibt, daß zwar auch ohne Atropin eine geringe Verschiebung der Reaktion nach der alkalischen Seite stattfindet: pH steigt von 5,4 langsam auf 6,0. Das Atropin bewirkt jedoch eine viel schnellere und stärkere Erhöhung des pH: Schon nach einer halben Stunde ist es von 5,4 auf 7,0 gestiegen und hat nach $1^1/_2$ Stunden den außerordentlich hohen Wert von 8,3 erreicht.

Bei der bekannten Wirkungsart des Atropins liegt es nahe, in der OH-Ionen-Verschiebung und der Vagaslähmung durch Atropin einen inneren Zusammenhang zu erblicken. Daß zwischen dem vegetativen Nervensystem und der H- und OH-Ionen-Konzentration der Gewebe und des Blutes gewisse Beziehungen bestehen, wird in neueren Arbeiten angenommen (Kraus und Zondeck [74, 75]). Diese Autoren fanden, daß sich die Wasserstoffzahl der Durchströmungsflüssigkeit beim künstlich durchströmten Froschherzen änderte, wenn ihr Atropin zugesetzt wurde: pH wurde dann kleiner. Denselben Einfluß hatte Calcium das ja als Ion wie eine Sympathicusreizung wirkt, während Kalium eine alkalische Reaktion bewirkte. Kraus und Zondeck schlossen aus diesen Versuchen, daß Vagusreizung zu einer Abdissociation von OH-Ionen und Sympathicusreizung zu einer solchen von H-Ionen führt. Wenn wir nun die in unseren Versuchen gefundenen Ergebnisse hiermit vergleichen, so sehen wir, daß sie im Gegensatz dazu stehen. Eine Atropininjektion, die durch Lähmung des Vagus ein Überwiegen des Sympathicus bewirkt, hätte hiernach eine vermehrte Ausscheidung von OH-Ionen zur Folge.

Dieser Schluß ist jedoch nicht zwingend, da das Atropin auch noch auf andere Weise einen Einfluß auf das Säurebasengleichgewicht ausüben könnte, nämlich auf dem Wege über das Atemzentrum, das ja als einer der physiologischen Regulatoren des Säurebasenhaushalts hier weitgehende Verschiebungen bewirken kann. So wird z. B. auch die oben schon erwähnte „spontane Alkaliurie“ mit einer veränderten Erregbarkeit des Atemzentrums in Zusammenhang gebracht. Durch eine Vertiefung der Atmung kommt es dabei zu einer vermehrten CO_2-Abgabe durch die Lungen, wodurch die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes herabgesetzt wird. Dies soll eine Verschiebung im Phosphatgemisch des Blutes zugunsten des sekundären Phosphats bewirken, was dann zu einer vermehrten Ausscheidung basischer Va-

lenzen durch den Urin führen soll. In Übereinstimmung mit dieser Ansicht fand Endres [76], daß Morphin infolge Lähmung des Atemzentrums den Urin stark sauer macht, während Coffeïn durch Erregung desselben eine alkalische Reaktion des Urins bewirkt. Da nun vom Atropin bekannt ist, daß es im Gegensatz zum Morphin in den üblichen Dosen das Atemzentrum erregt (Meyer und Gottl. S. 379), so wäre die Zunahme der OH-Ionen im Urin als die Folge einer primären Beeinflussung des Atemzentrums denkbar.

Wir sehen also, daß eine Erklärung des Mechanismus dieser Atropinwirkung auf Grund unserer bisherigen Experimente nicht gegeben werden kann. Dazu bedarf es noch anderer Versuchsanordnungen, die vor allem die Feststellung der CO_2-Spannung der Expirationsluft zum Ziele haben müßten. Da diese Fragen jedoch über den Rahmen unseres eigentlichen Themas hinausgehen, so sind derartige Versuche bislang noch nicht angestellt worden.

Ohne uns daher auf weitere Erklärungsversuche einzulassen, wollen wir nochmals kurz die Tatsache festhalten, daß Atropin einerseits das Zustandekommen der „Haemoklasischen Krise“ verhindert und daß es andererseits eine ähnliche Alkaleszenz im Urin bewirkt wie die perorale Verabfolgung von Milch. Es erscheint nun durchaus denkbar, daß bei bestimmten labilen Individuen durch die Verdauung der Milch gleichzeitig mit der alkalischen Umstimmung des Stoffwechsels eine Beeinflussung des Vagus im Sinne einer Tonusverminderung erfolgt und daß hierdurch das Auftreten einer Leukopenie in Fällen verhindert wird, in denen der geschädigte Zustand der Leberfunktion eine positive „Haemoklasische Krise“ erwarten lassen mußte.

Mit dieser Auffassung wäre die gelegentliche Unempfindlichkeit der „Haemoklasischen Krise“ unserem Verständnis näher gebracht.

Wir sehen also, daß der Ausfall der „Haemoklasischen Krise“ nach zwei Richtungen hin ein falsches Bild vorzu-

täuschen vermag, da die Probe bald überempfindlich, bald zu wenig empfindlich sein kann. Vor allem auch der Umstand, daß man im einzelnen Fall nicht voraussagen kann, ob die Probebelastung unbeeinflußt sich auswirken kann oder ob eine der beiden Störungen eintreten wird, vermindert natürlich ihre klinische Verwertbarkeit sehr.

Man wird also – ich komme hiermit zum Schlußergebnis meiner eigenen Untersuchungen über diese Frage — die „Haemoklasische Krise" als selbständige Funktionsprüfung nicht anerkennen können. Dagegen wird sie, wenn eine genügend große Anzahl von Kontrollen vorliegt, zur Stützung anderer Funktionsprüfungsmethoden herangezogen werden können. Das zeigen auch unsere Versuche bei der Pleuritis, in denen die Untersuchungen auf Urobilinurie, auf Störung des Kohlehydratstoffwechsels und der Ausfall der „Haemoklasischen Krise" ein ganz einstimmiges Ergebnis gezeitigt haben.

Zusammenfassung.

An Hand von 14 Fällen von Pleuritis wird gezeigt, daß im afebrilen Resorptionsstadium eine Leberschädigung besteht, die sich in Urobilinurie und in der Mehrzahl der Fälle in einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels, gemessen an der Lävuloseprobe, äußert. Die gleichzeitig vorgenommene „Haemoklasische Krise" ergibt in der Hälfte der untersuchten Fälle ein positives Ergebnis. Diese Beobachtung gibt Veranlassung, über die Beziehung der „Haemoklasischen Krise" zur Leberfunktion und zum parasympathischen Nervensystem eine Reihe von Untersuchungen anzustellen.

Fassen wir die Hauptpunkte der hierbei gewonnenen Ergebnisse über das Wesen der „Haemoklasischen Krise" zusammen, so ist in erster Linie die Feststellung von Be-

deutung, daß zweifellos die Verabreichung von Milch an die Lebertätigkeit meßbar erhöhte Anforderungen stellt. Diese erkennt man daran, daß eine vorher bestehende Urobilinurie in pathologischem Ausmaße gesteigert werden kann. — Auch unsere Untersuchungen bestätigen, daß die von Widal angegebene Veränderung der Leukozyten zwar als Indikator für den Zustand der Leber zu unregelmäßig ist, als daß man aus einer einzelnen Probe bindende Rückschlüsse ziehen könnte, daß aber die Untersuchung auf „Haemoklasische Krise" mit gewissen Einschränkungen als Stütze der Ergebnisse anderer Methoden verwertet werden kann. Auch klinisch Lebergesunde können leichte vorübergehende Störungen erleiden. Fällt die in einem solchen Zustand angestellte „Haemoklasische Krise" positiv aus, so gibt sie uns Aufschluß über einen nur vorübergehenden pathologischen Zustand der Leberfunktion, der für den allgemeinen Gesundheitszustand meist ohne Bedeutung ist. Dadurch können irreführende Ergebnisse gewonnen werden.

Die bekannte Tatsache, daß die „Haemoklasische Krise" durch Atropinisierung aufgehoben werden kann, erscheint dadurch im besonderen Licht, daß sie eine analoge Verschiebung im Säurebasenhaushalt verursacht wie perorale Milchverabreichung. Es werden Möglichkeiten erörtert, die unserem Verständnis näher bringen können, daß auch bei manifester Leberschädigung die Verdauungsleukopenie ausbleiben kann.

Literatur.

Teil I.

1. Adler und Sachs, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, S. 370. 1922.
2. Adler und Tüţer, Klin. Wochenschr. 1924, Jg. 3, Nr. 29, S. 1318.
3. Gottschalk, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 26, S. 34.
4. Hetényi, D. M. W. 1922, Nr. 36, S. 1200.
5. Hetényi und Liebmann, Kl. W. 1922, S. 1204.
6. Isaac, Med. Kl. 1920, S. 1207.
7. Lephene, Samml. zwangloser Abhandl. aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. Bd. 8, Heft 4, S. 5, 1923.
8. Maclean und de Wesselow, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 17, S. 101, 1921.
9. Meyer-Bisch, Klin. W. 1922, Nr. 38.
10. Meyer-Bisch, Klin. W. 1924, S. 60.
11. Meyer-Bisch, Ztschr. f. klin. Med. 94, S. 237.
12. Salén, Acta Medica Scandin, 1924, S. 291.
13. Schätti, Biochem. Ztschr. Bd. 143, S. 201, 1923.
14. Straufţ, Dtsche. M. W. 1901, S. 757 und 786.
15. Warnstorff, Ilse, Inaug. Diss. Göttingen 1924.

Teil II.

16. Adelsberger, Münch. M. W. 1923, S. 346.
17. Aschner, Kl. W. 1923, Nr. 23.
18. Arloing und Spassitsch, zit. nach Kongr. ZBl. 36, S. 258, 1924.
19. Bauer, J., D. M. W. 1921, S. 1519.
20. Brown, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 28, S. 310, 1923.
21. Cori und Mautner, Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 26, S. 301, 1922.
22. Dahl, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 26, S. 483, 1923.
23. Eisenstädt, Z. f. klin. Med. Bd. 95, S. 414, 1922.
24. Engelmann, B., Medizin. Klinik 1924, S. 308.
25. Feinblatt, Henry M, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 28, S. 246, 1923 und Bd. 31, S. 151, 1924.
26. Framm, W., M. M. W. 1923, Nr. 22, S. 697.
27. Frank, E., D. M. W. 1921, Nr. 6/7.
28. Freudenthal, zit. nach Kongr. ZBl. 36, S. 258, 1924.
29. Glaser, Med. Klinik 1922, Nr. 11, S. 331.
30. Glaser, Med. Kl. 1922, S. 462.
31. Glaser, Kl. W. 1923, Nr. 34.
32. Glaser, M. M. W. 1924, S. 674.
33. Glaser und Buschmann, D. Med. Wochenschr. 1923, Nr. 33–34.
34. Dieselben, Med. Klinik 1923, S. 1144.
35. Glaser und Engelmann, Med. Kl. 1923, S. 546.
36. Grober, M. M. W. 1923, S. 1164.
37. Hoff und Sievers, M. M. W. 1924, S. 293.
38. Hoff und Waller, M. M. W. 1923, Nr. 22, S. 698.
39. Holzer und Schilling, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 93, S. 302, 1922.
40. Junkersdorf, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 110, 1922.
41. Krauss und Zondeck, Kl. Wochenschr. 1922, Nr. 36, S. 1773.

42. Kraus, F., D. M. W. 1920, Nr. 8, S. 201.
43. Kraus, F., Med. Kl. 1922, Nr. 48.
44. Lauda und Schmidt, Wien. Kl. W. 1923, S. 26.
45. Levin, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 32, S. 91, 1924.
46. Loiji und Lusigniani, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 28, S. 104, 1923.
47. Mauriac, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 19, S. 294, 1921.
48. Meyer-Estorf, Klin. W. 1922, S. 890.
49. E. F. Müller, M. M. W. 1921, S. 912.
50. E. F. Müller, M. M. W. 1922, Nr. 43, S. 1506 und Nr. 51, S. 1753.
51. E. F. Müller, M. M. W. 1924, Nr. 7, S. 202.
52. E. F. Müller, Med. Kl. 1923, S. 569.
53. E. F. Müller, M. M. W. 1924, S. 672.
54. Derselbe u. R. Hölscher, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 325, 1924.
55. Monteleone, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 25, S. 168, 1923.
56. Nußbaum, R., M. M. W. 1922, S. 1693.
57. Retzlaff, K., D. M. W. 1921, Nr. 28. S. 798.
58. Rösler, O. A., Med. Kl. 1923, S. 315.
59. Roth und Heténvi, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 21, S. 1046.
60. Shippers und de Lange, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 25, S. 456, 1923.
61. Simon, W., M. M. W. 1924, Nr. 4, S. 96.
62. Sömjén, E., Med. Klin. 1921, S. 1203.
63. Sondén, Acta Med. Scand. Bd. 60, S. 524, 1924.
64. Stahl, R., Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 204, 1922.
65. H. Vollmer, A. Schmitz und Serebrejski, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 814, 1925.
66. Wiechmann und Schröder, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 6, S. 261.
67. Widal, Abrami und Joncovesco, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 171, S. 223, 1920, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 14, S. 531, 1920.
68. Dieselben, ebenda Bd. 171, S. 148, 1920, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 14, S. 327, 1920.
69. Dieselben, ebenda Bd. 171, S. 74, 1920, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 14, S. 219, 1920.
70. Dieselben, Presse medicale, Bd. 28, S. 893, 1920.
71. Dieselben, ebenda Bd. 29, S. 121, 1921, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 17, S. 262, 1921.
72. Widal, Abrami u. Hutimel, zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 19, S. 162, 1921.
73. Widal, Abrami u. Brisseau, zit. nach Kong. ZBl. Bd. 20, S. 566, 1921.
74. Wolf, F. E., zit. nach Kongr. ZBl. Bd. 25, S. 457, 1923.
75. Kraus und Zondeck. Kl. Woch. 1922, S. 996.
76. Enders, G., Biochem. Ztschr. Bd. 132, S. 220, 1922.